Über Derivate des Zimtalkohols und Zimtaldehyds.

Inaugural-Dissertation

der Hohen Philosophischen Fakultät II
der Universität Bern

zur

Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt

von

Franz Neumeier
aus Frankfurt a. Main.

Greifswald
Druck von Emil Hartmann
1929

Von der philosophischen Fakultät II auf Antrag des Herrn Prof. Dr. Tambor angenommen.

Bern, den 20. Dezember 1928.

Der Dekan:
Prof. S. Mauderli.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinem lieben Vater und dem Andenken
meiner sel. Mutter gewidmet.

Vorliegende Arbeit wurde auf Anregung und unter Leitung von Herrn Professor Dr. E. Cherbuliez im organisch-chemischen Institut der Universität Genf ausgeführt.

Ich möchte nicht versäumen, Herrn Prof. Dr. A. Pictet Direktor des Laboratoriums für organische und anorganische Chemie der Universität Genf, meinen Dank für das große Interesse, das er dieser Arbeit entgegenbrachte, auszusprechen.

An dieser Stelle sei es mir erlaubt, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. E. Cherbuliez, herzlichst zu danken für die rege Anteilnahme, mit der er meine Studien verfolgte und für seine wertvollen Ratschläge, die er mir während der Ausführung dieser Arbeit erteilte.

Theoretischer Teil.

Einleitung.

Bis zum Anfang des letzten Jahrhunderts wurde die organische Chemie als die Chemie der Pflanzen- und Tiersubstanzen angesehen, oder man rechnete zu ihr, nach Berzelius, diejenigen Stoffe, die sich unter dem Einfluß einer geheimnisvollen, unbekannten „Lebenskraft“ bildeten. Mit der ersten künstlichen Darstellung einer organischen Verbindung durch Wöhler vor gerade 100 Jahren kam jedoch eine völlig neue Auffassung der organischen Chemie zur Geltung. Wöhlers Harnstoffsynthese und viele andere bewiesen deutlich, daß die Bildung organischer Substanzen denselben Gesetzen unterliegt, wie diejenige anorganischer Verbindungen. Mit einem Male war die Basis für eine systematische Erforschung der Naturkörper gegeben, und später konnte sich auf Grund dieser Erfahrungen eine Industrie entwickeln, die heute einen der wichtigsten Zweige der Volkswirtschaft darstellt.

Neben der Farbstoffindustrie waren es insbesondere die pharmazeutische und die Industrie der Riechstoffe, die sich dank einer sorgsamen Erforschung der natürlichen Stoffe und ihrer Bildung auf synthetischem Wege zur höchsten Blüte entfalten konnten. Naturgemäß ist die Nachfrage nach der Produktion beider genannten Industrieen immer eine sehr große, da die Heilmittel ebenso unentbehrlich, wie die Riechstoffe erwünscht sind.

Nicht selten finden wir die Tatsache, daß ein und derselbe Körper in den Gebieten der pharmazeutischen und der Riechstoffindustrie zu gleicher Zeit Verwendung finden kann. Einen solchen Fall stellt die Zimtsäure, bezw. einige ihr nahestehende Derivate, der Zimtaldehyd und der Zimtalkohol, dar. Diese

kommen im Naturreiche verbreitet vor, und als man die Möglichkeit ihrer Verwertung für die Darstellung von Riechstoffen erkannt hatte, beschäftigte man sich eingehender mit der Frage, wie man diese Körper auf künstlichem Wege erhalten könne. Tatsächlich sind auch ihre Synthesen geglückt, sodaß uns heute sehr beträchtliche Mengen beider Stoffe zur Verfügung stehen, für deren Verwertung längst nicht alle Mittel erschöpft sein dürften. Von einer neuen Verwertungsmöglichkeit soll nun hier berichtet werden.

Der Zimtaldehyd ist in der Natur viel weiter verbreitet, als der Zimtalkohol. In fast allen Zimtölen, u. a. in dem aus der Rinde des Cinnamomum Ceylanicum stammenden Zimtöl, im Zimtwurzelöl und im Cassiaöl macht der Zimtaldehyd einen großen Prozentsatz aus[1]). Die Isolierung des reinen Zimtaldehyds aus dem Naturprodukte kann entweder durch Behandlung mit Bisulfit geschehen[2]), oder durch Überführung des Aldehyds in eine Salpetersäureverbindung[3]).

Seine synthetische Darstellung ist zuerst von Peine[4]) durchgeführt worden, der ihn aus Benzaldehyd, Acetaldehyd und Natriumhydroxyd erhielt. Die Darstellung aus diesen Komponenten ist vorteilhaft, denn es genügt, die genannten Körper in richtigen Mengenverhältnissen unter Schütteln acht bis zehn Tage bei einer Temperatur von 30° reagieren zu lassen, um den gebildeten Zimtaldehyd in guter Ausbeute mit Äther aufnehmen und destillieren zu können. Die Verwendung des Aldehyds erstreckt sich insbesondere auf die Darstellung des künstlichen Ceylonzimtöls[5]), welches in der Fabrikation der Riechstoffe und der Liköre eine bedeutende Rolle spielt. Neuerdings ist man auch dazu übergegangen, Zimtaldehyd zur Darstellung von Zimtalkohol zu benutzen, wovon an anderer Stelle berichtet werden soll.

Der Zimtalkohol, auch Styron genannt, findet sich in der Natur in vielen Balsamen und Harzen, in Form eines Esters

---

1) A. **14**, 50, (1836).
2) Perkin, Soc. **69**, 1227, (1896) und Bertagnini, A. **85**, 271, (1853).
3) Dumas, A. ch. (2), **57**, 322, (1834).
4) B. **17**, 2117, (1884).
5) C. **1902**, II, 1486 und D.R.P. 134789.

der Zimtsäure, und so finden wir ihn in erster Linie im Storax, begleitet von freier Säure[1]). Zu seiner Gewinnung wird der Storax heiß filtriert und mit Kalilauge bis zum Erhalt eines farblosen Filtrates gewaschen, um den Zimtsäureester, das Styracin, als Rückstand in reiner Form zu erhalten. Das Styracin $C_6H_5—CH=CH—CH_2O\,.\,CO—CH=CH—C_6H_5$ wird dann mit Petroläther aufgenommen und nach dem Abdampfen des Lösungsmittels durch Verseifen in Zimtalkohol übergeführt.

Eine synthetische Darstellung des Zimtalkohols durch direkte Reduktion des Zimtaldehyds ist unmöglich, da hierbei immer ausschließlich Phenylpropylalkohol erhalten wird. Daher nimmt die Synthese von Barbier und Léser ihren Ausgang vom Zimtaldehyddiacetat, welches mittels Eisenfeilspänen in essigsaurer Lösung in den Zimtalkoholessigester übergeführt wird[2]). Dieser liefert, mit Kalilauge verseift, einen dem natürlichen vollständig identischen Zimtalkohol.

Technisch verwertbar und heute auch in zunehmendem Maße angewandt, ist nur das Verfahren von Ponndorf[3]). Nach diesem tritt bei Gegenwart von Aluminiumalkoholat ein Austausch zwischen einer Alkohol- und einer Aldehydgruppe ein; z. B. bildet sich aus Zimtaldehyd und Benzylalkohol, Zimtalkohol und Benzaldehyd:

$$C_6H_5—CH=CH—CHO + C_6H_5—CH_2OH \xrightarrow{\text{Aluminiumbenzylat}} C_6H_5—CH=CH—CH_2OH + C_6H_5—CHO$$

Man verfährt zur Darstellung des Zimtalkohols so, daß frisch destillierter Zimtaldehyd mit wasserfreiem Benzylalkohol bei Gegenwart von Aluminiumbenzylat unter vermindertem Druck zum Sieden erhitzt wird. Wenn der sich hierbei bildende Benzaldehyd abdestilliert ist, kann der entstandene Zimtalkohol im Vakuum destilliert werden. Die Ausbeute beträgt nach Ponndorf ungefähr 80% der Theorie, berechnet auf die angewandte Menge Zimtaldehyd.

---

1) Simon, A. **31**, 274, (1838) und Töl, A. **70**, 3, (1848).
2) Bl. (3), **33**, 858, (1905).
3) Z. ang. Ch. **39**, 138, (1926).

Die Zahl der Umsetzungen des Zimtalkohols und Zimtaldehyds ist naturgemäß eine recht große, denn nicht nur ihre Eigenschaften als Alkohol oder Aldehyd bedingen eine große Reaktionsfähigkeit, sondern das Vorhandensein einer Doppelbindung läßt uns die Körper auch als Äthylene erscheinen, deren große Reaktionsfähigkeit zur Genüge bekannt ist.

Die Versuche, von denen hier berichtet werden soll und bei denen es sich um das Studium der Einwirkung von Halogenen auf die erwähnten Ausgangsmaterialien handelt, lassen sich in zwei Gruppen scheiden; die erste umfaßt die Addition und Substitution von Chlor an Zimtaldehyd, ausgeführt in der Absicht, einen neuen Weg zur Darstellung des Phenylacetaldehyds zu finden. Die zweite Gruppe behandelt die Addition von unterjodiger Säure an Zimtalkohol und Umwandlung der jodierten Substanzen in Basen, deren Konstitution derjenigen des Ephedrins sehr verwandt ist.

Es sei mir gestattet, an dieser Stelle Herrn Professor Dr. Ad. Kaufmann, Direktor der chemischen Fabrik „Allondon“ in Genf, meinen herzlichsten Dank auszusprechen für die große Bereitwilligkeit, mit der er mir die Ausgangsmaterialien für diese Versuche zur Verfügung stellte.

I. Addition von Chlor und Substitutionsprodukte.

Der Phenylacetaldehyd gehört zu denjenigen Verbindungen der organischen Chemie, die zwar nicht Bestandteile komplexer Naturstoffe sind, die aber wegen ihrer Eigenschaften zur praktischen Verwendung in der Industrie in weitestem Maße herangezogen werden. Seines angenehmen Geruches nach Hyacinthen wegen auch „Hyacinthin“ genannt, wird der Phenylacetaldehyd in größtem Maßstabe für die Riechstoffindustrie dargestellt. Für seine Darstellung sind uns mehrere Wege bekannt.

Erlenmeyer jun. und Lipp[1]) erhielten ihn aus Zimtsäure, die, mit unterchloriger Säure behandelt, in die α-Chlor-β-Oxyhydrozimtsäure übergeht. Diese wird dann in verdünnter Natronlauge gelöst, in Schwefelsäure eingetragen, und der gebildete Aldehyd mit Wasserdampf abgetrieben.

Erdmann[2]) ließ Zimtsäure mit Bromlauge und Borsäure abwechselnd reagieren, wobei er zum Kaliumsalz des α-Oxyphenylpropion-β-laktons gelangte, aus welchem der Aldehyd leicht isoliert werden konnte.

Ein weiteres Verfahren stammt von Weermann[3]), welcher durch Einwirkung von alkalischem Natriumhypochlorit auf Zimtsäureamid in methylalkoholischer Lösung den Styrylcarbaminsäureester darstellte, der, mit Säure verseift, den Phenylacetaldehyd lieferte.

Das heute gebräuchlichste Verfahren stammt von E. Späth aus dem Jahre 1914[4]). Es beruht auf der Darstellung des 1-Phenyl-1,2-diäthoxyäthans, welches durch Kochen mit verdünnter Schwefelsäure leicht in Phenylacetaldehyd übergeführt wird.

Späth läßt Brom auf Paraldehyd einwirken und behandelt das Reaktionsprodukt mit absolutem Äthylalkohol, wobei er, ähnlich einer Methode von Freundler und Ledru[5]), Bromacetal erhält. Dieses reagiert mit Natriumäthylat unter Bildung des Äthoxyacetals.

$$(CH_3—CHO)_3 + 3\,Br_2 = CH_2Br—CHO + 3\,HBr;$$

$$CH_2Br—CHO + 2\,C_2H_5—OH = CH_2Br—CH(OC_2H_5)_2 + H_2O;$$

$$CH_2Br—CH(OC_2H_5)_2 + C_2H_5—ONa =$$

$$(C_2H_5O)CH_2—CH(OC_2H_5)_2 + NaBr.$$

Durch Grignardierung des Äthoxyacetals mit Phenylmagnesiumbromid erhält Späth in 40%iger Ausbeute das 1-Phenyl-1,2-diäthoxyäthan neben kleineren Mengen von Phenylvinyläthyläther.

---

1) A. **219**, 182, (1883).
2) D.R.P. 107228/29.
3) **A. 401**. 1, (1913).
4) M. **36**, 1, (1915).
5) C. r. **140**, 794, (1905).

Beide Äther können alsdann nach E. Späth durch Kochen mit verdünnter Schwefelsäure in Phenylacetaldehyd übergeführt werden. Die Reinigung des Aldehydes von noch unverseiftem Äther erfolgt über die Bisulfitverbindung.

Meine Absicht war, vom Zimtaldehyd in einer der Erlenmeyerschen ähnlichen Reaktionsfolge zum Phenylacetaldehyd zu gelangen. Die Addition von unterchloriger Säure an das Ausgangsmaterial ließ sich nicht gut durchführen, dagegen gelingt es leicht, den Zimtaldehyd durch Chloraddition in das Zimtaldehyddichlorid C_6H_5—CH . Cl—CH . Cl—CHO überzuführen, welches durch Substitution durch Chlor in das Chlorid des Zimtsäuredichlorides C_6H_5—CH . Cl—CH . Cl—CO . Cl umgewandelt wird. Aus diesem hoffte ich, durch Einwirkung alkalischer Mittel unter geeigneten Bedingungen zu dem Phenylacetaldehyd zu gelangen.

Der Zimtaldehyd addiert schon bei gewöhnlicher Temperatur leicht Chlor. Das sich bildende Dichlorid ist jedoch nur wenig beständig und verliert leicht Chlorwasserstoff, wobei es in Chlorzimtaldehyd übergeht, der als ungesättigter Körper wieder Chlor zu addieren vermag. Die Tatsache der Bildung von Chlorzimtaldehyd ist übrigens schon von Naar[1]) festgestellt worden. Es hat sich bei meinen Versuchen gezeigt, daß sich eine glatte Addition von Chlor nur erreichen läßt, wenn man durch Anwendung eines geeigneten Lösungsmittels und durch Kühlung die Reaktion mildert. Das Verfahren, welches erlaubt, ein im gewöhnlichen Vakuum destillierbares Produkt zu erhalten, wird im experimentellen Teil näher beschrieben.

Die Natur des so erhaltenen Aldehydes ergibt sich aus den Daten der Analyse und aus seiner Additionsverbindung mit Natriumbisulfit. Die Darstellung stickstoffhaltiger Derivate (Phenylhydrazon, Anilid) ist mir nicht gelungen, weil bei der Einwirkung von Anilin und Phenylhydrazin in essigsaurer Lösung nur unerquickliche Produkte erhalten wurden.

Durch Chlorieren bei erhöhter Temperatur und unter dem Einfluß des Sonnenlichtes gelingt es, das Chlorid des Zimtsäuredichlorides zu erhalten. Die Tendenz zur Abspaltung von

---

1) B. **24**, 246, (1891).

Chlorwasserstoff zwingt, die Konstitution des erhaltenen Produktes indirekt zu beweisen, weswegen das Chlorid folgenden Umsetzungen unterworfen wurde.

Durch Einwirkung von Methylalkohol wurde es zunächst in den Methylester des Zimtsäuredichlorides umgewandelt, der analysiert und durch Abspaltung der zwei Chloratome mittels Zink in den Methylester der Zimtsäure übergeführt werden konnte. Aus diesem wurde dann durch Verseifung die gewöhnliche Zimtsäure erhalten.

Versuche, das Chlorid des Zimtsäuredichlorides in Phenylacetaldehyd überzuführen, sind nicht gelungen, und ich habe auf die Wiedergabe der in dieser Richtung angestellten Versuche verzichtet.

II. Synthese ephedrinähnlicher Körper.

Auch im Falle des Ephedrins können wir dieselbe Entwicklung verfolgen, wie bei den vorher besprochenen Körpern. Es ist bekannt, daß schon in der chinesischen Schulmedizin die Wurzeln und Stämmchen einer Pflanze, die wir heute als Meerträubchen (Ephedra vulgaris) kennen, verwendet wurden, und bis zum heutigen Tag wird diese Pflanze in einigen Teilen Rußlands und in den Balkanländern in der Volksmedizin gegen verschiedene Krankheiten benützt. Nach näheren Untersuchungen über den wirksamen Stoff in dieser Pflanze konnte Nagai[1]) zum ersten Male aus der Droge ein kristallisierendes Alkaloid isolieren, welches er Ephedrin nannte. Es wurde im Jahre 1894 durch Merck in seiner Konstitution als ein α-Oxy-β-methylamino-phenylpropan

$$C_6H_5—\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{CH}}—\underset{\displaystyle NH\,.\,CH_3}{\underset{|}{CH}}—CH_3$$

vollkommen aufgeklärt[2]).

Bei diesen Untersuchungen wurde ebenfalls durch Merck in der Droge die Gegenwart einer dem Ephedrin isomeren Base festgestellt, die Pseudoephedrin genannt wurde. Mit der Feststellung der medizinischen Verwertbarkeit begannen sofort

1) Berl. klin. Wochenschr. **1887**, 38.
2) C. **1894**, I. 470 und E. Merck, Jahresber. 1893.

die Versuche, Ephedrin in größerem Maßstabe herzustellen, zunächst durch Extraktion vermittels geeigneter Verfahren aus der Pflanze, später auf synthetischem Wege.

Die Isolierung aus der Pflanze geschieht nach Ladenburg[1]) durch Extraktion des Pflanzenkrautes mittels Alkohol und Behandlung des Extraktes mit Ammoniak. Chloroform nimmt das Ephedrin und Pseudoephedrin auf, und die Basen werden in die salzsauren Salze übergeführt. Nach Reinigung der Salze wird das Basengemisch erneut mittels Soda ausgefällt, und so ein reines Produkt erhalten, welches Ephedrin und Pseudoephedrin gemischt enthält. Beide Basen sind stereoisomer und können leicht bis zur Herstellung eines Gleichgewichtes in einander umgewandelt werden. Diese Methode ist später noch in ihren Einzelheiten erheblich verbessert worden[2]).

Die erste Synthese des Ephedrins wurde von Fourneau[3]) versucht, doch war der von ihm hergestellte Körper mit dem Ephedrin nicht identisch. Ebenso waren die Versuche von Eberhard[4]) nicht von Erfolg begleitet. Die klassische Ephedrinsynthese wurde erst im Jahre 1920 durch Späth und Göhring[5]) ausgeführt.

Durch Einwirkung von Brom wird das Ausgangsprodukt, Propionaldehyd, in den α-Brompropionaldehyd übergeführt (I) und durch Methylalkohol und Bromwasserstoff in Dibrommethoxypropan umgewandelt (II). Dieses, mit Phenylmagnesiumbromid grignardiert, liefert ein Phenylmethoxybrompropan (III),

I. $CH_3—CH_2—CHO + Br_2 = CH_3—CHBr—CHO + HBr.$

II. $CH_3—CHBr—CHO + HBr + CH_3OH$
$= CH_3—CHBr—CHBr—OCH_3 + H_2O.$

III. $CH_3—CHBr—CHBr—OCH_3 + C_6H_5—MgBr$
$= C_6H_5—CH(CHBr—CH_3)—OCH_3 + MgBr_2.$

---

1) B. **22**, 1823 (1889).
2) Read und Chih-Fung-Feng, Pharm. Journ. **119**, 356.
3) Journ. de Pharm. (6), **20**, 481 und **25**, 593.
4) A. **253**, 91 (1915).
5) M. **41**, 319 (1920).

in welchem das Bromatom durch Methylamin, und die Methoxygruppe mittels Bromwasserstoff gegen die Hydroxylgruppe ausgetauscht werden kann. (IV).

IV. $C_6H_5—\underset{\displaystyle OCH_3}{\underset{|}{CH}}—CHBr—CH_3 + 2\ NH_2CH_3 + HBr \longrightarrow$

$$C_6H_5—\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{CH}}—\underset{\displaystyle NH(CH_3)}{\underset{|}{CH}}—CH_3 + CH_3Br + NH_2CH_3 \,.\, HBr$$

Eine neuere Ephedrinsynthese von Späth und Koller[1]) benützt Benzaldehyd als Ausgangsmaterial, der, mit Äthylmagnesiumbromid grignardiert, in Äthyl-phenyl-carbinol und weiter durch Wasserabspaltung in α-Phenyl-propylen übergeführt wurde:

$$C_6H_5—CHO + C_2H_5—Mg—Br \xrightarrow{H_2O} C_6H_5—CH(OH)—C_2H_5 + Br—Mg—OH$$

$$C_6H_5—CH(OH)—CH_2—CH_3 \xrightarrow{-H_2O} C_6H_5—CH=CH—CH_3$$

Durch Anlagerung von Brom wurde das 1-Phenyl-1,2-dibrompropan erhalten, welches, mit absolutem Methylalkohol im Einschlußrohr erhitzt, unter Austausch des α-ständigen Bromatoms gegen die Methoxygruppe in das 1-Phenyl-1-methoxy-2-brompropan umgesetzt wurde. Beim Erhitzen dieser Verbindung mit methylalkolischem Methylamin wurde teilweise das β-ständige Bromatom durch den Methylaminorest ersetzt, und durch Verseifen der erhaltenen Base entstand das racemische Pseudoephedrin:

$$C_6H_5—CH=CH—CH_3 + Br_2 = C_6H_5—CH\,.\,Br—CH\,.\,Br—CH_3;$$

$$C_6H_5—CH\,.\,Br—CH\,.\,Br—CH_3 + CH_3OH = HBr + C_6H_5—CH(O—CH_3)—CH\,.\,Br—CH_3;$$

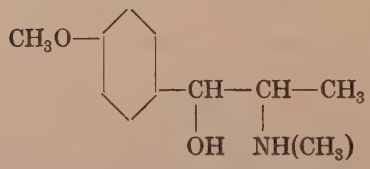
$$C_6H_5—CH(O—CH_3)—CH\,.\,Br—CH_3 + NH_2CH_3 = HBr + C_6H_5—CH(OH)—CH(NH\,.\,CH_3)—CH_3.$$

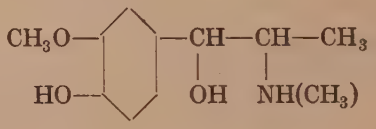
Auf diese Weise gelang es Späth durch Aufspaltung der synthetisch erhaltenen Racemkörper alle möglichen Isomeren des α-Oxy-β-methylamino-phenylpropans darzustellen. Diese, durch das Vorhandensein von zwei asymmetrischen Kohlenstoffatomen bedingten 6 Isomeren sind: die zwei aktiven

1) B. **58**, 1268 (1925).

Ephedrine, die zwei aktiven Pseudoephedrine und die zwei entsprechenden Racemkörper.

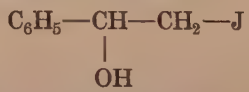
Die Zahl der substituierten Ephedrine ist eine ziemlich beträchtliche; man kann diese in zwei Gruppen einteilen, deren erste diejenigen Produkte umfaßt, die im Kern substituiert sind, und deren zweite in der Seitenkette substituiert ist. Die erste Gruppe hat im Rahmen dieser Ausführungen weniger Interesse und umfaßt nur solche Substanzen, die auch vom pharmakologischen Standpunkt aus weit weniger wirksam sind, als das Ephedrin. Es seien hier nur erwähnt das p-Methoxyephedrin und das m-Methoxy-p-oxyephedrin, welchen die folgenden Formeln zukommen:



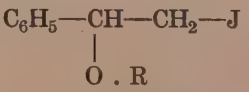


Beide Körper wurden von Koller[1]) synthetisiert, wobei als Ausgangsprodukte Anethol und Isoeugenol benutzt wurden.

Die Arbeiten über die in der Seitenkette substituierten Ephedrine reichen zurück auf Tieffenau und Beaufour. Tieffenau[2]) zeigte zum ersten Male die Anlagerung von unterjodiger Säure an Styrol in ätherischer Lösung und gab dem so erhaltenen Jodhydrin die Formel:



Arbeitete er jedoch in alkoholischer Lösung, so erhielt er Körper von der Zusammensetzung,

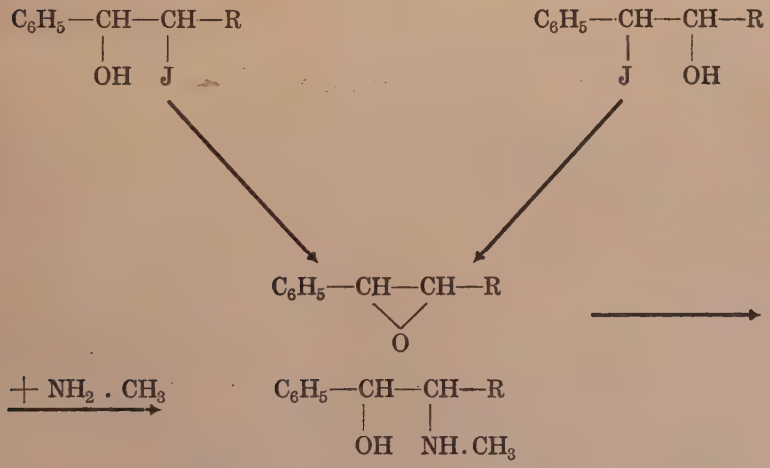


wobei R die Methyl- oder Äthylgruppe bedeutet[3]). Es bildet sich offenbar in diesem Falle nicht unterjodige Säure, sondern

1) M. **47**, 297, (1926).
2) A. ch. (8), **10**, 348 (1907).
3) C. r. **145**, 811 (1907).

der entsprechende Ester der unterjodigen Säure, der sich an die Doppelbindung anlagert. Tieffenau ging hierbei schon von der Annahme aus, daß sich das Jodatom an das dem Benzolkern entferntere Kohlenstoffatom anlagere, welche Annahme erst durch die Arbeiten Beaufours geklärt wurde.

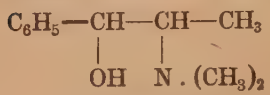
Beaufour[1]) versuchte zunächst, Zimtalkohol in ein Jodhydrin umzuwandeln und erklärte das Mißlingen dieses Versuches mit seiner Analogie zum Verhalten des Isoeugenols[2]). Er führte daher den Zimtalkohol zunächst in dessen Methyl- oder Äthyläther über, und konnte nach solcher Blockierung der Hydroxylgruppe leicht die entsprechenden Jodhydrine erhalten. Er zeigte ferner, daß diese in Gegenwart von Dimethylamin relativ leicht durch Ersatz des Jodatoms zu Aminoalkoholen umgesetzt werden, und seine Arbeiten machen es wahrscheinlich, daß diese Umsetzung in der Weise vor sich geht, daß sich intermediär ein Derivat des Äthylenoxydes bildet, an welches die Base unter Bildung des Aminoalkohols angelagert wird.



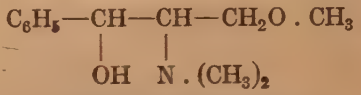
Unabhängig von der Stellung, die die Hydroxylgruppe im Jodhydrin eiugenommen hat, befindet sie sich im Aminoalkohol immer an dem dem Benzolkern benachbarten Kohlenstoffatom.

1) Bl. (4), **12**, 648, (1912).
2) Bougault, A. ch. (7), **25**, 549, (1902).

Auf diese Weise stellte Beaufour das Methylephedrin und das ω-Methoxymethylephedrin dar[1]), welchen er folgende Formeln gab:



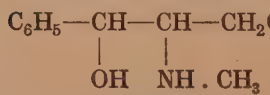
ω-Methylephedrin



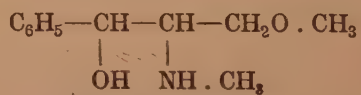
ω-Methoxymethylephedrin

Es lag nahe, diese Reaktionsfolge auf Zimtalkohol oder Derivate desselben anzuwenden, um zu Körpern zu gelangen, die dem Ephedrin nahestehen. Unter Benutzung von Methylamin konnten tatsächlich auch Basen erhalten werden, die sich vom Ephedrin nur durch eine weitere Hydroxylgruppe unterscheiden, die sich am ω-Kohlenstoffatom befindet und die entweder in freiem oder substituiertem Zustande vorhanden ist.

Nach den bisherigen Erfahrungen schien die direkte Einwirkung von unterjodiger Säure auf Zimtalkohol unmöglich zu sein, weshalb ich die Darstellung der Jodhydrine des Acetyl- und Benzoylderivates untersuchte. Hier erhält man in der Tat die erwarteten acylierten Jodhydrine, doch zeigte es sich, daß bei der Umsetzung der Jodhydrine mit Methylamin der Acylrest wieder abgespalten wird, sodaß man in jedem Falle zu dem ω-Oxyephedrin gelangt. Verwendet man als Ausgangsprodukt den Methyläther des Zimtalkohols, so erhält man entsprechend das ω-Methoxyephedrin.



ω-Oxyephedrin



ω-Methoxyephedrin

Bei der Darstellung des letzteren Körpers wurde als auffällige Tatsache zunächst immer die Bildung einer kleinen Menge des ω-Oxyephedrins bemerkt. Die nähere Untersuchung ergab, daß unter den angewandten Reaktionsbedingungen jedenfalls eine Methylgruppe nicht abgespalten werden konnte. Es mußte also die Bildung des ω-Oxyephedrins im Verlaufe dieser Reaktion auf das Vorhandensein von kleinen Mengen Zimtalkohol im Ausgangsprodukte zurückgeführt werden. Es zeigte

1) Bl. (4), **13**, 353, (1913).

sich in der Tat, daß zimtalkoholfreier Methyläther nur das ω-Methoxyephedrin bildete.

Durch diese Beobachtung ermutigt, habe ich den Zimtalkohol direkt als Ausgangsprodukt verwandt und konnte feststellen, daß die Anlagerung von unterjodiger Säure an freien Zimtalkohol entgegen den oben angeführten Literaturangaben ganz glatt verläuft. Die Gesamtausbeute, bezogen auf die angewandte Menge Zimtalkohol, ist sogar größer bei der direkten Addition von unterjodiger Säure, als bei dem Umweg über die acylierten Derivate.

Wie zu erwarten war, bildet sich aus Zimtalkohol durch Behandlung mit Quecksilberoxyd und Jod in methylalkoholischer Lösung ein Additionsprodukt von Unterjodigsäuremethylester, welches ich ebenfalls in den betreffenden Aminoalkohol überführte.

Jodiertes Derivat — Aminoalkohol.

Die Konstitution aller erwähnten Aminoalkohole ist einwandfrei bewiesen durch ihre Analyse, durch die Bestimmung der in ihnen enthaltenen aktiven Wasserstoffatome nach der Methode von Tschugaeff und Zerewitinoff, sowie durch die vollständige Analogie zu schon studierten Reaktionen. Schließlich wurde noch gezeigt, daß das ω-Methoxyephedrin durch Addition von Methyljodid in das Salz des Aminoalkohols übergeführt werden kann, das Beaufour durch Einwirkung von Dimethylamin direkt erhalten hat[1]). Die durchgeführten Umsetzungen sind in dem auf Seite 20 wiedergegebenen Schema zusammengefaßt.

Es sind so sämtliche möglichen methylierten Derivate des ω-Oxyephedrins bekannt, mit Ausnahme des Dimethyläthers dieses Diols. Nach den Erfahrungen Beaufours ist die Darstellung dieses Körpers jedoch nicht leicht ausführbar, denn das entsprechende Jodderivat setzt sich mit der Base nur in sehr schlechter Ausbeute um. Dies ist wohl darauf zurück-

1) Bl. (4), 13, 353, (1913).

I.

Zimtalkohol

Cinnamyl-acetat

Cinnamyl-benzoat

+ HgO + I
(feuchter Äther)
+ $NH_2 . CH_3$

Phenyl-3-methylamino-2-propan-diol-1.3.

Schmp. 110° Sp. 175° (14 mm)

Chlorhydrat:

II.

Zimtalkohol-methyläther

+ HgO + I
(feuchter Äther)
+ $NH_2 . CH_3$

Phenyl-3-methylamino-2-methoxy-1-propanol-3.

Sp. 148° (12 mm)

Chlorhydrat:

Schmp. 151°

+ CH_3I

Schmp. 76°

Phenyl-3-dimethylamino-2-methoxy-1-propanol-3.

III.

Zimtalkohol

+ HgO + I
+ CH_3OH
+ $NH_2 . CH_3$

Phenyl-3-methoxy-3-methylamino-2-propanol-1.

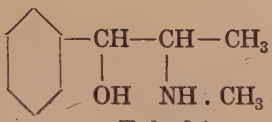
Schmp. 83.5° Sp. 140° (12 mm)

Oxalat:

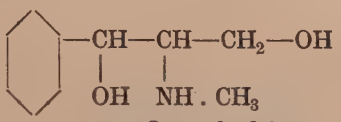
Schmp. 148°.

zuführen, daß sich ein intermediäres Äthylenoxyd in diesem Falle nicht bilden kann. Da in bezug auf seine physiologische Wirkung sich dieser Körper wie eine sekundäre Base vom Typus Methyl-phenyläthyl-amin verhalten wird und so kein besonderes Interesse beansprucht, wurde auf seine Darstellung verzichtet.

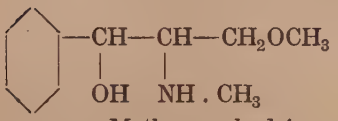
Die Untersuchung der pharmakologischen Eigenschaften der hier besprochenen Basen durfte recht interessante Resultate erwarten lassen, denn, wie die nebenstehenden Formelbilder zeigen, sind sie mit zwei in der Medizin fest



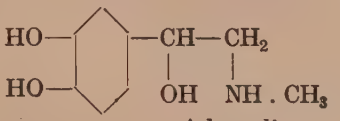
Ephedrin



ω-Oxyephedrin



ω-Methoxyephedrin



Adrenalin

eingeführten Alkaloiden nahe verwandt.

Erst in den letzten Jahren wurde das Ephedrin einer näheren Untersuchung seiner physiologischen Eigenschaften unterworfen[1]), und wir wissen heute, daß Adrenalin und Ephedrin auch in ihrer Wirkung verwandte Körper darstellen. Beide werden zur Erhöhung des Blutdruckes, als Mydriatica und zur Behandlung des Asthma bronchiale verwendet, und es wurde festgestellt, daß die Wirkung des Ephedrins der des Adrenalins überlegen ist. Die Wirkung ist bei ersterem länger anhaltend, während die Giftigkeit des Adrenalins beim Ephedrin abgeschwächt ist.

Man weiß, daß die Einführung freier Hydroxylgruppen im allgemeinen einen bedeutenden Einfluß auf die physiologische Wirkung einer Substanz besitzt. Durch die Umwandlung einer Hydroxyl- in eine Methoxyl- oder Äthoxylgruppe wird im allgemeinen die pharmakologische Wirkung aufgehoben. Nach

1) Chen und Schmidt, Journ. of Pharm. (1924), **24**, 5; Nagel, A. Pth. (1925), **110**, 129.

diesen Erfahrungen war zu erwarten, daß von den hier synthetisierten Substanzen das ω-Methoxyephedrin am meisten in seinen Eigenschaften dem Ephedrin gleiche, und die bisher angestellten Versuche mit diesen neuen Basen haben bereits die Richtigkeit dieser Erwartungen erwiesen.

Das Vorhandensein einer neuen Hydroxylgruppe beeinträchtigt die physiologische Wirkung, verglichen mit der des Ephedrins, wesentlich, sodaß das ω-Oxyphedrin nur eine geringe Blutdruckerhöhung bewirkt.

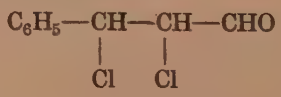
Bei dem Phenyl-3-methoxy-3-methylamino-2-propanol-1 war die physiologische Wirkung eine dem Ephedrin entgegengesetzte. Da hier in das Molekül des Ephedrins nicht nur eine neue Hydroxylgruppe eingeführt, sondern die ursprünglich vorhandene in eine Methoxygruppe verwandelt ist, kann es nicht verwundern, daß die Versuche nicht eine Erhöhung, sondern eine Blutdruckerniedrigung zeigen.

Das ω-Methoxyephedrin hingegen besitzt in seinen Eigenschaften eine weitgehende Identität mit dem Ephedrin, indem es den Blutdruck beträchtlich erhöht, sodaß dieser Körper für die Medizin am ehesten nutzbringend zu verwerten sein wird.

Experimenteller Teil.

I. Chlorierte Derivate.

A. Das Zimtaldehyddichlorid



ist zuerst von Naar[1]) dargestellt worden, indem er Zimtaldehyd in Chloroform löste und mit Chlorgas bis zur Sättigung behandelte. Der Aldehyd konnte jedoch nicht in reinem Zustande erhalten werden, weil schon beim Verdampfen des Chloroforms das Produkt Salzsäuregas abspaltete. Daher ergab die Analyse keine genauen Werte.

1) B. **27**, 246 (1891).

Ich habe zunächst versucht, die Chlorierung des Zimtaldehyds ohne Anwendung eines Lösungsmittels vorzunehmen. Dies ist unmöglich, weil die Flüssigkeit im Verlaufe der Chlorierung sehr dickflüssig wird und bald dem eingeleiteten Gase keinen Durchlaß mehr gewährt. Von den angewandten Lösungsmitteln zeigte sich der Tetrachlorkohlenstoff am geeignetsten.

Es wurden daher 40 g Zimtaldehyd in 20 g Tetrachlorkohlenstoff gelöst und unter Eiskühlung bis zur Sättigung mit gut getrocknetem Chlorgas behandelt. Trotz des vorhandenen Lösungsmittels wurde die Flüssigkeit dickflüssiger und erwärmte sich. Nach Beendigung der Chlorabsorption wurde das Lösungsmittel im Vakuum verdampft; die Gewichtszunahme des Rückstandes betrug 20 g. Für die Bildung des Additionsproduktes sind theoretisch 21 g Chlor erforderlich:

$$C_6H_5—CH = CH—CHO + Cl_2 = C_6H_5—\underset{\displaystyle Cl}{\underset{|}{CH}}—\underset{\displaystyle Cl}{\underset{|}{CH}}—CHO$$

Die so erhaltene Flüssigkeit ist gelb, dickflüssig und von intensiv stechendem Geruch. Sie läßt sich, sehr gut getrocknet, im Vakuum der Quecksilberdampfpumpe destillieren. Bei Gegenwart von Spuren von Feuchtigkeit, die sich durch Trübung der Flüssigkeit bemerkbar machen, erhält man bei der Destillation unter dauernder Chlorwasserstoffabspaltung nur ungesättigte Produkte. Der Halogengehalt dieser liegt weit unter der Theorie für das Zimtaldehyddichlorid, was jedenfalls auf die Bildung von Chlorzimtaldehyd unter Abspaltung von Chlorwasserstoff zurückzuführen ist.

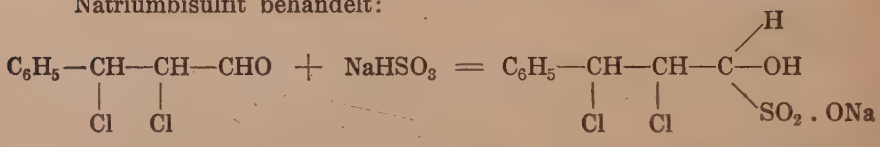
War die Chlorierung und Reinigung des Produktes im Vakuum der Quecksilberdampfpumpe gelungen, so ließ sich der Aldehyd auch im Vakuum der Wasserstrahlpumpe destillieren, wobei unter 12 mm Druck bei 110^0 28 g einer farblosen Flüssigkeit erhalten wurden. Auch nach wiederholter Destillation des Produktes bleibt seine Tendenz zur Abspaltung von Chlorwasserstoff unter Einwirkung der Luftfeuchtigkeit bestehen.

Analyse: 0,2323 g Substanz gaben
0,4511 g CO_2,
0,0802 g H_2O.

Berechnet für $C_9H_9OCl_2$:	Gefunden:
C = 53,20 %	C = 52,95 %
H = 3,94 %	H = 3,86 %

Versuche zur Darstellung eines Anilids verliefen negativ. Mit Anilin in essigsaurer oder alkoholischer Lösung erhält man Schmieren neben viel Anilinchlorhydrat. Aus dem Einwirkungsprodukte mit Phenylhydrazin läßt sich in sehr schlechter Ausbeute ein Phenylhydrazon isolieren, welches bei 180° schmilzt. Dieses Produkt ist nicht näher untersucht worden. Auch in diesem Falle findet eine partielle Abspaltung von Chlorwasserstoff statt.

Dagegen läßt sich eine Bisulfitverbindung erhalten, indem man die Substanz in Alkohol löst und mit einer Lösung von Natriumbisulfit behandelt:

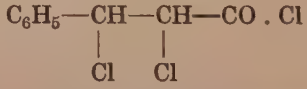


Es entstehen schöne farblose Kristalle, deren Natriumgehalt ich bestimmte:

0,6122 g Substanz ergaben 0,1363 g Na_2SO_4.

Berechnet für $C_9H_9O_4Cl_2SNa$:	Gefunden:
Na = 7,49%	Na = 7,20%

B. Chlorid des Zimtsäuredichlorides.



Dieser Körper ist zuerst von Michael und Smith[1]) aus Zimtsäurechlorid dargestellt worden, welches sie in Tetrachlorkohlenstoff gelöst mit Chlorgas sättigten. Erfolgte die Chlorierung im Sonnenlichte, so erhielten sie das gesuchte Chlorid in Form schöner weißer Kristalle, die gegen Wasser ziemlich beständig waren. Bei Ausschluß des Lichtes wurde dagegen ein gegen Wasser unbeständiges, öliges Produkt erhalten und als ein Gemisch der Chloride vom Zimtsäuredichlorid und Allozimtsäuredichlorid angesprochen.

1) Am. 39, 26, (1908).

Ich benützte zur Darstellung des Chlorides des Zimtsäuredichlorides das rohe Zimtaldehyddichlorid, das, in Tetrachlorkohlenstoff gelöst, in einem Glycerinbade während 4 Stunden bei 130° mit Chlorgas behandelt wurde. Es entwichen große Mengen von Chlorwasserstoff:

$$C_6H_5—CH\,.\,Cl—CH\,.\,Cl—CHO + Cl_2 =$$
$$HCl + C_6H_5CH\,.\,Cl—CH\,.\,Cl—CO\,.\,Cl.$$

Zur Beschleunigung der Chlorsubstitution war Zusatz einer kleinen Menge roten Phosphors von Nutzen, wie auch Sonnenlicht den glatten Verlauf der Reaktion begünstigte. Mit dem Nachlassen der Chlorwasserstoffentwicklung wurde die Flüssigkeit dünnflüssiger und verlor den intensiven Geruch des Zimtaldehyddichlorides. Das Lösungsmittel wurde unter weiterem Einleiten von Chlor verdampft, und nach Entfernung des unverbrauchten Chlors im Vakuum betrug die Gewichtszunahme 30 g, während theoretisch 31 g Chlor erforderlich sind.

Die Reinigung des so erhaltenen Produktes wurde im Vakuum der Quecksilberdampfpumpe vorgenommen, wobei unter 2 mm Druck bei 140° 25 g einer farblosen Flüssigkeit übergingen, die sich an der Luft und unter Einwirkung des Lichtes bald braun färbte. Es war nicht möglich, die von Michael und Smith beschriebenen Kristalle zu erhalten, und es ist anzunehmen, daß auch hier ein Gemisch der Chloride des Zimtsäuredichlorides und des Allozimtsäuredichlorides vorliegt.

Das Produkt verliert leicht Chlorwasserstoff, und die Analyse ergab deshalb keine genauen Resultate. Der Nachweis, daß das gesuchte Produkt vorlag, wurde durch seine Überführung in den Methylester des Zimtsäuredichlorides ermöglicht:

$$C_6H_5—\underset{\displaystyle Cl}{\underset{|}{CH}}—\underset{\displaystyle Cl}{\underset{|}{CH}}—CO\,.\,OCH_3$$

Dieser kann erhalten werden durch Einwirkung von Chlorwasserstoff auf Zimtsäuredichlorid in methylalkoholischer Lösung[1]), oder von Chlor auf Zimtsäuremethylester in Tetrachlorkohlenstoff im Sonnenlichte[2]).

1) Finkenbeiner, B. **27**, 890, (1874); Sudborough, Soc. **89**, 106, (1906).

2) Michael und Smith, Am. **39**, 25, (1908).

Ich löste das Chlorid des Zimtsäuredichlorides in gleichen Teilen Methylalkohol auf, wobei eine heftige Reaktion stattfand. Hierauf wurde die Lösung noch 5 Stunden auf dem Wasserbade unter Rückflußkühlung erhitzt. Nach Abdampfen des Methylalkohols erhielt ich bei der Destillation im Vakuum der Quecksilberdampfpumpe unter 1 mm Druck bei 112° eine gelbliche, geruchlose Flüssigkeit, die zum Teil fest wurde. Die aus Petroläther erhaltenen Kristalle schmolzen, wie erwartet, bei 100°.

Analyse:

0,1564 g Substanz ergaben: 0,2970 g CO_2 und 0,0596 g H_2O.

Berechnet für $C_{10}H_{10}O_2Cl_2$:	Gefunden:
C = 51,50%	C = 51,79%
H = 4,29%	H = 4,27%.

II. Substituierte Ephedrine.

A. Phenyl-3-methylamino-2-propandiol-1,3.

$$C_6H_5—CH(OH)—CH(NH.CH_3)—CH_2.OH$$

ω-Oxyephedrin.

1. Aus Cinnamylacetat.

$$C_6H_5—CH=CH—CH_2—O.COCH_3.$$

Das als Ausgangsprodukt für die Herstellung des ω-Oxyephedrins benutzte Cinnamylacetat ist bisher auf zwei Arten gewonnen worden.

Heß und Wüstrow[1]) stellten es durch Acetylierung des Chlormagnesiumalkoholates des Zimtalkohols dar.

Hill und Nason[2]) erhielten es, ebenso wie Barbier und Léser[3]), im Verlaufe der Zimtalkoholsynthese aus dem Diacetat des Zimtaldehyds, welches mittels Eisenfeilspänen in essigsaurer Lösung reduziert wurde.

Ich stellte das Cinnamylacetat in vereinfachter Weise her, indem 50 g Zimtalkohol mit 200 g Essigsäureanhydrid und 20 g

1) A. **437**, 273, (1924).
2) Am. Soc. **46**, 2242, (1924).
3) Bl. (3), **33**, 858, (1905).

frisch geschmolzenem Natriumacetat während mehrerer Stunden auf dem Sandbade erhitzt wurden. Das überschüssige Essigsäureanhydrid wurde durch Zugabe von Wasser zerstört, und das gebildete Cinnamylacetat konnte mit Äther aufgenommen und destilliert werden.

Ausbeute: 70%. Siedepunkt: 130—135° unter 15 mm Druck.

Analyse: 0,1105 g Substanz ergaben:

0,3303 g CO_2 und 0,0663 g H_2O.

Berechnet für $C_{11}H_{11}O_2$:	Gefunden:
C = 74,96%	C = 74,83%
H = 6,87%	H = 6,71%.

Jodhydrin.

$$C_6H_5—\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{CH}}—\underset{\displaystyle J}{\underset{|}{CH}}—CH_2O\,.\,COCH_3$$

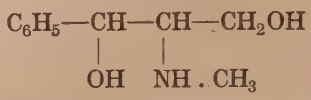
20 g Cinnamylacetat werden in 200 ccm wassergesättigtem Äther gelöst und ähnlich, wie Beaufour[1]) angibt, in das Jodhydrin übergeführt.

Die ätherische Lösung des Cinnamylacetats wurde mit 30 g gelbem Quecksilberoxyd und 34 g Jod versetzt und besonders darauf geachtet, daß die Zugabe in kleinen Mengen und erst dann erfolgte, wenn die Lösung anfing sich zu entfärben. Andauerndes Schütteln ist erforderlich, und die Einwirkung des Sonnenlichtes begünstigt die Reaktion. Gegen Ende der Anlagerung steigerte sich die Reaktionswärme oft bis zum beginnenden Sieden, was durch Abkühlung sofort unterdrückt wurde. Nach Abfiltrieren vom gebildeten Quecksilbersalz wurde die durch überschüssiges Jod braun gefärbte Flüssigkeit durch Schütteln mit Natriumthiosulfat entfärbt, und der Äther unter Druckverminderung abgedampft. Man erhält so eine strohgelbe, nicht destillierbare Flüssigkeit, deren Analyse infolge des geringen Reinheitsgrades und des vorhandenen Äthers unmöglich war. Bisweilen wurden beim Trocknen der ätherischen Lösung über Natriumsulfat nadelförmige Kristalle erhalten, die jedoch äußerst unbeständig waren und sich im Exsikkator nach kurzer Zeit zersetzten. Die Unbeständigkeit des Jodhydrins zeigte sich

1) Bl. (4), **13**, 349, (1913).

ferner auch darin, daß beim Verdampfen des Äthers auf dem Wasserbade öfters eine explosionsartige Zersetzung stattfand, weswegen der Äther nie restlos abgedampft werden konnte.

ω-Oxyephedrin.



Zur Überführung in das ω-Oxyephedrin wurde das aus 20 g Cinnamylacetat erhaltene rohe Jodhydrin mit alkoholischer Methylaminlösung behandelt. Diese Reaktion vollzieht sich am besten bei Anwendung eines kleinen Überschusses von Methylamin ($2^1/_2$ Mol.) und Erhitzen des Gemisches auf 100^0 in einem Autoklaven während fünf Stunden, wobei ein Druck von ungefähr fünf Atmospären entsteht. Die alkoholische Methylaminlösung war aus Methylaminchlorhydrat hergestellt worden, welches, mit überschüssiger Kalilauge erhitzt, Methylamingas liefert. Es wurde über Natronkalk getrocknet und in eisgekühlten, absoluten Alkohol eingeleitet.

Das Reaktionsprodukt wurde nach Entfernung des überschüssigen Methylamins und des Alkohols mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert, um dieser Lösung mittels Äther alle nicht basischen Bestandteile zu entziehen. Nach mehrmaligem Ausschütteln mit Äther wurde die schwefelsaure Lösung mit Natriumhydroxyd bis zur alkalischen Reaktion versetzt, und das gebildete ω-Oxyephedrin mit Chloroform aufgenommen. Die Lösung wurde über Natriumsulfat getrocknet und destilliert, wobei unter 14 mm Druck bei $175—178^0$ eine viskose, gelbgefärbte Flüssigkeit erhalten wurde, die intensiv basischen Geruch besaß und Lackmuspapier sofort bläute. Die Ausbeute schwankte zwischen 30 und 40% der Theorie, berechnet für die angewandte Menge Cinnamylacetat.

Das Produkt erstarrte nach Zugabe einer kleinen Menge Äther fast vollständig; der nicht kristallisierende Teil wurde nochmals der Destillation unterworfen, worauf auch dieser nach Zugabe von Äther noch etwas Kristalle abschied. Aus Chloroform umkristallisiert, erhielt ich farblose Kristalle, die bei 110^0

schmolzen und in Alkohol, Amyläther, heißem Wasser, Petroläther und Chloroform löslich, in Äther unlöslich waren.

0,0968 g Substanz gaben 0,2350 g CO_2 und 0,0718 g H_2O.
0,1007 g Substanz gaben 7,3 ccm N_2. (p = 731 mm, KOH = 33%)

0,1148 g Substanz wurden von 6,3 ccm $\frac{n}{10}$ H_2SO_4 neutralisiert.

Berechnet für $C_{10}H_{15}O_2N$:	Gefunden:
C = 66,30%	C = 66,21%
H = 8,29%	H = 8,30%
N = 7,73%	N = 7,98% (Dumas)
	N = 7,7 % (Titration)

Daß es sich bei dem so erhaltenen Produkte nicht um das ω-acetylierte Ephedrin handelt, ergibt sich aus den Analysen. Außerdem wurde der Beweis für die Abwesenheit der Acetylgruppe durch quantitative Verseifung des Produktes mittels Kalilauge erbracht.

Eine abgewogene Menge der Substanz wurde mit Schwefelsäure genau neutralisiert und nach Zugabe von 20 ccm $\frac{n}{10}$ Kaliumhydroxyd zum Sieden erhitzt. Hierauf wurdedas Alkali mittels Schwefelsäure zurücktitriert, wobei es sich zeigte, daß die der zugegebenen Menge Lauge äquivalente Menge Säure erforderlich war. Eine etwa vorhandene Acetylgruppe hätte einen Teil der Lauge zur Verseifung benötigt.

In dem Molekül des ω-Oxyephedrins sind bestimmte Wasserstoffatome vorhanden, die gegenüber den anderen Wasserstoffatomen des Moleküls sehr leicht abspaltbar sind. Solchen aktiven Wasserstoff finden wir in den freien Hydroxylgruppen und in der Methylaminogruppe. Die Methode von Tschugaeff und Zerewitinoff erlaubt es, diesen Wasserstoff und damit auch die Zahl der genannten Molekülgruppen quantitativ zu bestimmen[1]). Durch Einwirkung einer Methylmagnesiumjodidlösung werden die genannten Wasserstoffatome aus dem Moleküle abgespalten und reagieren mit der magnesiumorganischen Lösung in der Art, daß aus einer Hydroxyl- bezw. Aminogruppe ein Molekül Methan in Freiheit gesetzt wird.

---

1) B. **35**, 3912 (1902) und B. **40**, 2023 (1907).

$$J—Mg—CH_3 + R—OH = CH_4 + J—Mg—O—R.$$

Als Lösungsmittel benutzt man Amyläther, weil der Dampfdruck anderer Lösungsmittel die Genauigkeit der Messungen beeinträchtigt.

Die Messungen wurden so ausgeführt, daß eine abgewogene Menge des ω-Oxyephedrins in Amyläther gelöst und unter geeigneter Versuchsanordnung mit der amyl-ätherischen Methylmagnesiumjodidlösung in Reaktion gebracht wurde. Das sich bildende Methan wurde in einem Azotometer über Quecksilber aufgefangen und gemessen.

0,095 g Substanz gaben 44,0 ccm CH_4 . ($p = 728$ mm, $t = 17^0$)

Berechnet für $C_{10}H_{15}O_2N$:	Gefunden:
3 akt. H-Atome: 1,66%	1,87%

(Berechnet für $C_{12}H_{17}O_3N$: 2 akt. H-Atome: 0,90%).

Das Chlorhydrat des ω-Oxyephedrins wurde erhalten, indem die Base in Alkohol gelöst und bis zur Sättigung mit gut getrocknetem Chlorwasserstoffgas behandelt wurde. Nach Zugabe von Äther wurde ein weißes, kristallines, nicht hygroskopisches Pulver erhalten, das in Wasser und Alkohol sehr leicht löslich ist und bei 159,5° schmilzt.

2. Aus Cinnamylbenzoat.

$$C_6H_5—CH = CH—CH_2—O—CO—C_6H_5.$$

Dieser Ester, welcher ein Bestandteil des Siambenzoeharzes ist[1]), wurde von Rupe und Müller[2]) aus dem Dibenzoylester des Phenylglykols erhalten. Durch Erhitzen unter vermindertem Druck auf 160° wird hierbei ein Molekül Benzoesäure abgespalten, und das Cinnamylbenzoat mit Äther aufgenommen.

$$C_6H_5—\underset{\displaystyle O—CO}{\underset{|}{CH}}—CH_2—CH_2—O—CO—C_6H_5 = C_6H_5—CH=CH—CH_2—O—CO—C_6$$
$$\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad + C_6H_5—COOH$$
$$\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\quad |$$
$$\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\quad C_6H_5$$

Ich stellte das Cinnamylbenzoat durch Benzoylierung des Zimtalkohols dar, indem ich diesen mit überschüssigem Benzoyl-

---

1) Reinitzer, Ber. Pharm. **263**, 347.
2) Helv. **4**, 845 (1921).

chlorid und Natriumhydroxyd in wäßriger Suspension so lange schüttelte, bis der Geruch des Benzoylchlorids verschwand. Hierauf wurde das Cinnamylbenzoat mit Äther aufgenommen und nach dem Trocknen über Natriumsulfat destillierte es im Vakuum der Quecksilberdampfpumpe unter 2 mm Druck bei 160° in Form eines angenehm riechenden Öles.

Ausbeute: 60%.

Analyse: 0,1529 g Substanz gaben:
0,4517 g CO_2 und 0,0803 g H_2O.

Berechnet für $C_{16}H_{14}O_2$:	Gefunden:
C = 80,67%	C = 80,58%
H = 5,88%	H = 5,87%.

Die Darstellung des ω-Oxyephedrins aus dem Cinnamylbenzoat erfolgte, in vollständig analoger Weise wie die aus dem Cinnamylacetat, über das Jodhydrin und nachherige Behandlung mit Methylamin. Die Base ist vollständig identisch mit der oben besprochenen, jedoch ist die Ausbeute aus Cinnamylbenzoat geringer und betrug ungefähr 20%.

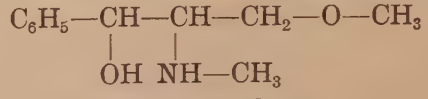
3. Aus Zimtalkohol.

Die Synthese des ω-Oxyephedrins aus Zimtalkohol verläuft analog derjenigen aus Cinnamylacetat. Bei der Bildung des Jodhydrins ist die auftretende Wärme etwas größer, weshalb gegen Ende der Reaktion gekühlt werden muß. Diese Art der Darstellung ist die vorteilhafteste, weil die Ausbeute 35% beträgt, während sie bei den vorher geschilderten Methoden, immer bezogen auf die angewandte Menge Zimtalkohol, nur 15 bezw. 20% beträgt.

Versuche, das ω-Oxyephedrin über das entsprechende Bromhydrin darzustellen, gelangen ebenfalls, doch ist in diesen Fällen die Ausbeute eine sehr geringe, weshalb dieser Methode keine weitere Bedeutung zukommen dürfte.

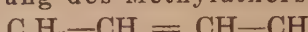
Das Schema der Reaktionen zur Bildung des ω-Oxyephedrins ist auf Seite 20 ersichtlich.

B. Phenyl-3-methylamino-2-methoxy-1-propanol-3.



ω-Methoxyephedrin.

a) Darstellung des Methyläthers des Zimtalkohols.

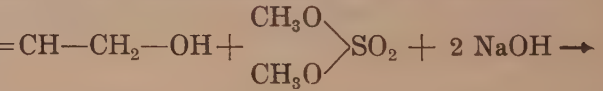


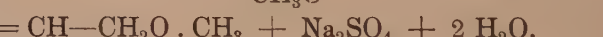
Zur Darstellung des ω-Methoxyephedrins wurde der Zimtalkoholmethyläther benutzt, den man auf zwei verschiedene Arten erhalten kann.

Pschorr und Dickhauser[1]) stellten ihn durch Methylieren des Zimtalkohols dar, während Beaufour[2]) Zimtalkohol in Benzollösung mit Natriumamid behandelte, wobei er unter Ammoniakbildung ein Natriumalkoholat erhielt, welches bei der Behandlung mit Jodmethyl in den Äther übergeht.

Ich benutzte die erstere Methode, indem dieses Verfahren bessere Ausbeuten lieferte.

100 g Zimtalkohol wurden innerhalb 6 Stunden langsam mit 100 ccm $\frac{n}{10}$ Natriumhydroxydlösung und 100 ccm Dimethylsulfat versetzt. Es wurde andauernd bei 50° turbiniert.





Nach der Zerstörung des überschüssigen Dimethylsulfates durch Kochen mit Natriumhydroxyd wurde der gebildete Methyläther mit Wasserdampf abgetrieben und mit Äther aufgenommen. Die Reinigung des durch Destillation unter 13 mm Druck bei 170° erhaltenen Produktes mußte aus den auf Seite 18 angeführten Gründen sehr sorgfältig durchgeführt werden. Eine Trennung von noch etwa vorhandenem Zimtalkohol mit Hilfe von Natriumamid oder metallischem Natrium ist nicht möglich, weil hierbei leicht Polymerisation eintritt, und große Verluste entstehen. Deshalb wurde die Trennung auf dem Wege der fraktionierten Destillation im Vakuum ausgeführt, die mehrmals wiederholt, ein sehr reines Produkt lieferte.

1) B. **44**, 2640 (1911), vergl. auch D.R.P. 261588.
2) Bl. (4), **12**, 651 (1912).

b) ω-Methoxyephedrin.

20 g des Zimtalkoholmethyläthers wurden derselben Reaktion unterworfen, wie sie bei der Darstellung des ω-Oxyephedrins beschrieben ist. Die Bildungsweise des Jodhydrins ist eine analoge, und auch die Anlagerung des Methylamins vollzieht sich unter gleichen Bedingungen. Das in gleicher Weise wie das ω-Oxyephedrin in Freiheit gesetzte ω-Methoxyephedrin destillierte bei 148° unter 12 mm Druck. Die Ausbeute betrug 50% der angewandten Menge an Zimtalkoholmethyläther, das sind 38% der Theorie.

Die Base stellt eine gelbliche, sirupöse Flüssigkeit dar, die einen ausgesprochen basischen Geruch besitzt und bis jetzt nicht kristallinisch zu erhalten war. Sie ist in Wasser unlöslich, dagegen in Äther, Chloroform und Amyläther löslich. Sie nimmt begierig Kohlensäure aus der Luft auf, weswegen sie sofort in das Chlorhydrat übergeführt wurde.

Analyse: 0,2312 g Substanz lieferten:
15,3 ccm N_2 ($p = 727$ mm; $t = 17^0$).

Berechnet für $C_{11}H_{17}O_2N$:	Gefunden:
$N = 7{,}18\%$	$N = 7{,}36\%$.

Da sich auch im Molekül dieser Base, wie in dem des ω-Oxyephedrins, mehrere aktive Wasserstoffatome befinden, so konnte auch das ω-Methoxyephedrin der Methode von Tschugaeff und Zerewitinoff unterworfen werden:

0,122 g Substanz lieferten 30,2 ccm CH_4. ($p = 726$ mm, $t = 17^0$)

Berechnet für $C_{11}H_{17}O_2N$:	Gefunden:
akt. $H_2 = 1{,}025\%$	akt. $H_2 = 1{,}003\%$.

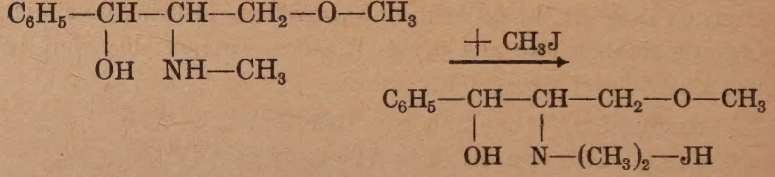
Das Chlorhydrat des ω-Methoxyephedrins wird erhalten, wenn man die Base in Äther löst und die Lösung mit Chlorwasserstoffgas sättigt. Es ist zu achten, daß der Äther und das Gas gut getrocknet sind, weil sich das Chlorhydrat äußerst leicht in Wasser löst und man daher bei Gegenwart von Spuren von Wasser das Chlorhydrat nur in Form eines nicht zur Kristallisation zu bringenden Öles erhält. Das ω-Methoxyephedrin-chlorhydrat ist ein weißes, kristallines Pulver, welches in Wasser und Alkohol sehr leicht, in Äther und Petroläther aber nur schwer löslich ist. Es schmilzt bei 151—153°.

Analyse: 0,1527 g Substanz lieferten:
0,3208 g CO_2 und 0,1120 g H_2O.

Berechnet für $C_{11}H_{18}O_2ClN$:	Gefunden:
C = 57,06%	C = 57,30%
H = 7,82%	H = 8,21%.

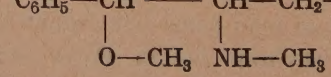
Überführung des ω-Methoxyephedrins in das ω-Methoxymethylephedrin.

Zur weiteren Identifizierung des ω-Methoxyephedrins konnte diese Base in das von Beaufour beschriebene und dargestellte ω-Methoxymethylephedrin[1]) übergeführt werden. Die frisch bereitete Base wurde in Alkohol gelöst, und zu dieser Lösung die theoretische Menge Methyljodid gegeben:



Das gebildete Jodhydrat der Beaufourschen Base wurde alsdann mit verdünnter Schwefelsäure behandelt, um dieser Lösung alle nicht basischen Bestandteile mittels Äther zu entziehen. Die reine Base destillierte unter 12 mm Druck bei 140—142° und konnte aus Petroläther und Benzin in Form schöner, farbloser Kristalle vom Schmelzpunkt 76° erhalten werden. Das Chlorhydrat der Base wurde daraus nach Beaufours Angaben durch Behandlung der ätherischen Lösung mit Chlorwasserstoffgas erhalten und schmolz bei 170°. Somit stimmen der Schmelzpunkt der Base, sowie der des Salzes mit den Literaturangaben überein.

C) Phenyl-3-methoxy-3-methylamino-2-propanol-1.



20 g Zimtalkohol wurden in 100 g absolutem Methylalkohol gelöst und unter Schütteln langsam mit 50 g Jod und 30 g gelbem Quecksilberoxyd versetzt. Zur Bindung des Reaktions-

1) Bl. (4), 13, 353, (1913).

wassers wurde eine kleine Menge Natriumsulfat zugegeben. Die Bildung des Unterjodigsäuremethylesters vollzieht sich unter lebhafter Wärmeentwicklung; es muß daher durch Kühlung gesorgt werden, daß die Temperatur des Reaktionsgemisches nicht zu hoch steigt.

Nach Beendigung der Reaktion wurde vom Natriumsulfat und dem gebildeten Quecksilbersalz abfiltriert, und das überschüssige Jod durch Schütteln der Lösung mit Natriumthiosulfat entfernt. Der Methylalkohol konnte leicht unter Druckverminderung auf dem Wasserbade abgedampft werden, ohne eine Zersetzung der Substanz befürchten zu müssen, da diese Anlagerungsverbindung von Unterjodigsäuremethylester beständiger ist als die besprochenen Jodhydrine.

Die weitere Behandlung der Anlagerungsverbindung stimmt mit derjenigen der Jodhydrine überein. Die Substanz wird mit einer alkoholischen Lösung von Methylamin in geringem Überschuß im Autoklaven während fünf bis sechs Stunden erhitzt, und das Reaktionsgemisch alsdann mit verdünnter Schwefelsäure neutralisiert. Nach dem Ausschütteln mit Äther wird die Lösung mit Natronlauge alkalisch gemacht, und die Base mit Chloroform aufgenommen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat destillierte die Base unter 11 mm Druck bei 143°, wobei sie sofort kristallisierte. Die Ausbeute betrug ungefähr 45% der angewandten Menge Zimtalkohol, das sind 31% der Theorie.

Nach dem Umkristallisieren aus Ligroin und sorgfältigem Trocknen der farblosen Kristalle über Paraffin im Exsikkator bei 30°, schmolzen diese bei 83,5°.

Analysen: 0,1475 g Substanz gaben:

0,3639 g CO_2 und 0,1126 g H_2O.

0,1783 g benötigten 9,46 ccm $\frac{n}{10}$ H_2SO_4, was 0,0132 g N entspricht.

Berechnet für $C_{11}H_{17}O_2N$:	Gefunden:
C = 67,69%	C = 67,31%
H = 8,72%	H = 8,54%
N = 7,13%	N = 7,40%

Auch diese Base wurde der Methode von Tschugaeff und Zerewitinoff unterworfen, um die Hydroxyl- bezw. Methyamino-

gruppen zu bestimmen, wobei folgende Werte erhalten wurden: 0,0996 g Substanz lieferten 24 ccm CH_4 (p = 733 mm, t = 16°).

Berechnet für $C_{11}H_{17}O_2N$:	Gefunden:
akt. H_2 = 1,02%	akt. H_2 = 1,00%.

Von den Salzen des Phenyl-3-methoxy-3-methylamino-2-propanol-1 wurden das Chlorhydrat und das saure Oxalat hergestellt. Das Chlorhydrat wurde aus der ätherischen Lösung durch Sättigung mit Chlorwasserstoff erhalten. Es stellte eine farblose, kristalline Masse dar, die jedoch sehr hygroskopisch war, sodaß der Schmelzpunkt nicht bestimmt werden konnte. Das saure Oxalat wurde aus der alkoholischen Lösung der Base durch Behandlung mit einer alkoholischen Oxalsäurelösung erhalten, aus welchem Gemisch das Salz mittels Äther ausgefällt wurde. Aus Alkohol umkristallisiert, schmolz das saure Salz, welches schöne, weiße Kristalle bildete, bei 143°.

Curriculum vitae.

Am 4. September 1903 wurde ich in Frankfurt am Main geboren, woselbst ich das Wöhler-Realgymnasium besuchte und 1922 die Reifeprüfung bestand. Bis 1923 hörte ich an der Universität Frankfurt am Main Vorlesungen und bezog alsdann die Universität Bern. Von 1925 bis 1928 war ich an der Universität Genf immatrikuliert und führte am dortigen organisch-chemischen Institut meine Dissertation aus.